

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Рябоконь Ю.Ю., 2012  
УДК 616.36-002.2-031.26

Ю.Ю. Рябоконь

# СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПОЗАПЕЧІНКОВІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

*Проаналізовані сучасні уявлення щодо позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції, продемонстрована частота реєстрації та різноманітність системних уражень при хронічному гепатиті С. Доведено, що в ряді випадків саме позапечінкові прояви HCV-інфекції є головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, що обумовлює складність діагностики та подальшого лікування.*

**Ключові слова:** хронічна HCV-інфекція, позапечінкові прояви.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль в розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це ствердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектру. За даними різних досліджень, частота ПП проявів складає від 40 до 74 % [1, 2]. У ряду пацієнтів ПП ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [3, 4]. ПП прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [4, 5].

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо системних проявів хронічної HCV-інфекції та навести деякі власні спостереження позапечінкових проявів захворювання.

ПП прояви HCV-інфекції вельми різноманітні, проте їх умовно розділяють на доведені та імовірні [5-8].

*Роль HCV як провідного етіологічного чинника є доведеною (виявлення HCV-RNA в уражених тканинах, висока частота виявлення при HCV-інфекції):*

- в розвитку змішаної криоглобулінемії (КГЕ) та обумовленого нею КГЕ-синдрому, в тому числі КГЕ нефриту.

*Роль HCV є доведеною як одного з етіологічних чинників у розвитку:*

- гематологічних проявів (В-клітинна неходжкінська лімфома (НХЛ), імунна тромбоцитопенія);

- ендокринологічних порушень (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет);

- шкірних проявів (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія);

- ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогівки).

*Роль HCV на сьогодні розглядають як імовірну, однак це потребує додаткових, у тому числі вірусологічних, доказів у розвитку таких проявів:*

- ревматоїдний артрит;
- поліміозит;
- дерматоміозит;
- вузликовий периартеріт;
- фіброзуючий альвеоліт.

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [9, 10]. Доведеною є можливість низького рівня реплікації HCV в тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [11]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією в В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, що пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням імунних комплексів, а також змішаних криоглобулінів (КГ). Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [12, 13].

Значна гетерогенність HCV відіграє роль фактора, що збільшує ймовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними структурами вірусу та структурами клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції серологічних маркерів аутоімунітету доз-

воляє стверджувати про роль автоімунних механізмів в розвитку ряду ПП уражень [14]. При ХГС у більшості хворих виявляються ті чи інші лабораторні маркери автоімунних захворювань, зокрема змішані КГ (40-74 %), ревматоїдний фактор (RF) (45-98 %), гіпокомплементемія (30 %), антитіла до кардіоліпіну (20-44 %), антитіла до Ro(SS-A)/La(SS-B) антигену, антинуклеарні антитіла (10-52 %), анти-тиреоїдні антитіла (5-23 %) та інші [15, 16].

Роль HCV як провідного етіологічного чинника розвитку змішаної КГЕ підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, у тому числі в концентраціях, в сотні або тисячі разів перевищуючих концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [14]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органу або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [17].

КГЕ розглядають як стан, що характеризується наявністю в сироватці крові Ig, які утворюють преципітат при температурі нижче за 37°C. КГ мають специфічну структуру амінокислот, а також, порівняно з нормальними Ig, менший вміст вуглеводів. Цими структурними аномаліями пояснюється втрата розчинності при низькій температурі з утворенням преципітатів [18].

Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, обумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для політа моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- й моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних КГ [19]. HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: ні при якій іншій інфекції не відзначається такої високої частоти продукції RF та його специфічність. Аналіз кріопреципітатів при HCV-інфекції показав, що близько 90 % молекул IgM-RF мають в антигензв'язуючій ділянці однаковий ідіотип [19, 20]. Специфічність IgM-RF передбачає, що продукція його обумовлена стимуляцією одним і тим самим антигеном, роль якого відіграє білок оболонки HCV-E2 [20]. IgM-RF впливає як на появу та прогресування ознак КГЕ синдрому, так і на фіброгенез печінки шляхом стимуляції синтезу клітинами Купфера паракринних факторів, що стимулюють синтез білків позаклітинного матриксу [21].

Змішана КГЕ виявляється у більшості хворих на ХГС, проте тривало має безсимптомний пе-

ребіг. Клінічні прояви виникають у половини хворих зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера (шкірна пурпура, загальна слабкість, артралгії), постійно поповнюючись новими синдромами [18]. Найчастіше в рамках КГЕ-синдрому спостерігається ураження шкіри з розвитком характерної судинної пурпури або сітчастого ліведо, кропив'янки, виразково-некротичного ангіїту (80-100 %), ураження суглобів (75 %), м'язів, периферичної нервової системи (25-50 %), нирок (до 30 %), синдром Рейно (25-50 %) [14, 22].

За наявності змішаної КГЕ у хворих на ХГС закономірним є розвиток судинної пурпури, що проявляється наявністю шкірного геморагічного висипу, який зазвичай не свербить, має інтермітуючий перебіг, переважно локалізується на нижніх кінцівках. Під час біопсії шкіри виявляється типовий імунокомплексний васкуліт з периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарами, набряком ендотелію судин та іноді з внутрішньосудинними гіаліновими депозитами [22]. У 42 % хворих з вірус-асоційованим геморагічним васкулітом поява судинної пурпури випереджає клінічні ознаки ураження печінки, формуючи шкірно-геморагічну маску захворювання [23]. Більшість наукових досліджень [21-23], що присвячені шкірним проявам при ураженні печінки, вказують на винятково вірус-асоційовані гепатити. Етіологічну роль вірусу HCV в розвитку судинної пурпури у хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ підтверджує виявлення антигенів вірусу в складі циркулюючих імунних комплексів, кріопреципітатів та імунних депозитів у ділянках ураженої шкіри [24]. Геморагічний васкуліт, що асоційований зі змішаною КГЕ, у хворих на хронічні вірусні гепатити може мати багаторічний або часто рецидивуючий перебіг з формуванням виразок та стійкої гіперпігментації шкіри.

В багатьох наукових дослідженнях [19, 22, 24] доведено часте ураження нирок при HCV-інфекції. Залучення нирок до патологічного процесу при ХГС у хворих з наявністю КГЕ васкуліту може виявлятися як у дебюті хвороби, так і через декілька місяців або навіть років після її початку. Ураження нирок є найбільш прогностично значущим проявом КГЕ синдрому, при цьому ризик розвитку ренальної дисфункції вірогідно підвищується більше ніж в 2 рази при розвитку й прогресуванні у хворих на ХГС змішаної КГЕ [3, 25]. Ренальна клінічна симптоматика, як і інші системні прояви змішаної КГЕ, корелюють з вмістом циркулюючих

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

КГ [23, 24, 26]. Превалювання низького вмісту кріокриту у пацієнтів зі змішаною КГЕ і ХГС, імовірно, пояснює варіанти субклінічного перебігу цього стану [26]. Припускають, що випадки асоціації ХГС та хронічної хвороби нирок без чіткої «ниркової» симптоматики і васкуліта є ранніми стадіями або особливими формами імунокомплексного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту кріокриту і циркулюючих імунних комплексів [27]. У ряді випадків, особливо при латентному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу або домінувати в клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [28]. Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій: хвороба мінімальних змін, фокально-сегментарний гломерулосклероз, мезангіально-проліферативний гломерулонефрит, мембранозний гломерулонефрит. Мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно 1-го типу є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною КГЕ [29].

Утягнення в патологічний процес суглобів, як правило, у вигляді артралгій, спостерігається у 20-70 % хворих HCV-асоційованою змішаною КГЕ і має тенденцію до ураження великих та середніх розмірів суглобів по типу моно- та олігоартритів без деструкції суглобових поверхонь [30]. Серед HCV-інфікованих, які лікуються в клініках загального профілю або в ревматологічних відділеннях, частота ураження суглобів вища за аналогічну у пацієнтів з ХГС, які лікуються в інфекційних стаціонарах [31].

У хворих на ХГС зі змішаною КГЕ в 20-56 % випадків може розвинути периферична полінейропатія з сенсорними або сенсо-моторними порушеннями, що проявляється парестезіями, онімінням, моторними порушеннями нижніх кінцівок та/або множинними невритами [17]. При змішаній HCV-асоційованій КГЕ при застосуванні електроміографічного методу ознаки полінейропатії визначаються у 73 % пацієнтів. Механізм невротії при змішаній КГЕ пов'язують з розвитком епіневрального васкуліту та порушенням мікроциркуляції через інтраваскулярне відкладання КГ, що призводить до ішемії, дегенерації аксонів й демієлінізації. При цьому існує пряма кореляція між її клінічними проявами та ступенем виразності епіневрального васкуліту [17, 32].

В дебюті КГЕ-синдрому при ХГС досить часто виявляються ознаки синдрому Рейно, а ступінь його виразності корелює з рівнем КГ [17, 32].

У хворих на ХГС ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань значно більший [1, 33]. Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних HCV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації в В-лімфоцитах. Генетичний матеріал HCV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної НХЛ, що підтверджує його участь в формуванні цієї патології [33, 34]. У хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ в 40 % випадків у кістковому мозку виявляється моноклональна В-клітинна лімфопроліферація. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтратах печінки, так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку вважається початком розвитку В-клітинної НХЛ, яку асоціюють з інфікуванням HCV [35].

У сучасній літературі продемонстровані певні відмінності HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ від НХЛ без інфікування HCV. Так, більшість HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в дебюті захворювання у 65 %, печінки – у 45 %, кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота цих уражень не перевищує 19 %. Незалежно від гістологічного варіанту лімфоми, морфологічна характеристика всіх HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ характеризується наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [35, 36]. Підтвердженням ролі HCV в розвитку НХЛ є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від такого лікування не було [37].

Імунна тромбоцитопенія при хронічній HCV-інфекції має складні (імунні та неімунні) механізми розвитку. За відсутності гіперспленізму та зниження продукції тромбопоєтину головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є автоімунний, що пов'язаний з продукцією анти-тромбоцитарних автоантитіл [38]. Важливим є також безпосередній інгібуючий ефект HCV, що ре-

плікується в клітинах-попередниках гемопоєзу [38, 39]. Можливим є досягнення позитивного ефекту інтерферонотерапії HCV-асоційованої тромбоцитопенії, зокрема у випадках тромбоцитопенії, що резистентна до кортикостероїдів [38, 39].

Порушення функції щитоподібної залози частіше у хворих на ХГС виявляється лабораторно й характеризується як гіпотиреозидизм, при цьому аутоантитіла виявляються у 5-12 % пацієнтів [3]. Латентні форми аутоімунного тиреоїдиту найчастіше маніфестують під впливом інтерферонотерапії, за даними різних досліджень, від 2,5 до 42 % випадків [3, 40]. Такі аутоімунні тиреоїдити отримали також назву цитокініндукованих тиреопатій [41].

Цукровий діабет 2-го типу виявляється у хворих на ХГС в 2-3 рази частіше, ніж при захворюваннях печінки іншої етіології. У хворих на ХГС із фіброзом печінки F 3-4 цукровий діабет 2-го типу підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [42]. Інтерферонотерапія супроводжується покращенням толерантності до глюкози, що пов'язано зі збільшенням кліренсу інсуліну печінкою, зниженням рівня вільних жирних кислот [43].

Серед хворих на ХГС червоний плоский лишай реєструється в 2 рази частіше, ніж в загальній популяції, а виявлення HCV-RNA з епітеліальних клітин ураженої шкіри або слизової оболонки дозволяє розглядати HCV в якості одного з етіологічних чинників цього захворювання [11, 44]. На користь цього факту свідчать також повідомлення про ефективність противірусного лікування HCV-асоційованого червоного плоского лишая або, навпаки, загострення чи маніфестація його проявів у хворих на ХГС при лікуванні інтерфероном [44].

HCV-інфекція виявляється практично у половини хворих на пізню шкірну порфірію [45]. Хронічна HCV-інфекція призводить до латентних порушень порфіринового метаболізму, що створює умови для клінічної маніфестації пізньої шкірної порфірії [2, 45]. HCV-асоційовану пізню шкірну порфірію розглядають як негативний прогностичний фактор відповіді на противірусне лікування, пояснюючи цей факт наявністю синдрому переваження залізом у хворих з цим ПП проявом [4, 5, 45].

В розвитку синдрому Шегрена етіологічна роль HCV на сьогодні не викликає сумнівів на підставі високої частоти виявлення при HCV-інфекції та доведеного тропізму HCV до слинних залоз, що пов'язано з перехресною реактивністю між E1-E2

глікопротеїнами вірусу й епітеліальними клітинами слинних залоз [46, 47]. Ознаки синдрому Шегрена виявляються в 11 % HCV-інфікованих пацієнтів [1, 2]. Проте гістологічні ознаки лімфоцитарного сіалоаденіту та об'єктивні прояви ксерофтальмії за даними тесту Ширмера визначаються суттєво частіше – у 60-80 % та 15-50 % хворих на ХГС відповідно. На відміну від хвороби Шегрена, особливостями HCV-асоційованого синдрому Шегрена є менш виражена клінічна симптоматика, відсутність переважання жіночої статі, рідша асоціація з DR3 алелем HLA системи, відсутність або рідкісне виявлення anti-Ro(SS-A)/anti-La(SS-B) антитіл, висока частота змішаної КГЕ, а також часте поєднання зі шкірним васкулітом, артритом, невритами. Є також певні морфологічні особливості HCV-асоційованого ураження, а саме перикапілярна (а не перидуктальна) лімфоцитарна інфільтрація, переважання CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів над CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитами, відсутність деструкції протоків залоз [46]. Прояви HCV-асоційованого синдрому Шегрена можуть як зменшуватися, так і погіршуватися ні тлі противірусного лікування [48].

Продовжується вивчення хронічної HCV-інфекції як причинного фактору розвитку псоріазу, серед хворих на ХГС частота виявлення маркерів гепатиту С сягає 10 % [49]. Існує ряд наукових досліджень щодо ролі HCV в розвитку міокардиту з подальшим формуванням дилатаційної кардіоміопатії [50]. Експериментальні дослідження демонструють можливість реплікації HCV в міокарді, а також патологічні зміни міокарду, що асоціюються з експресією core-антигену HCV [51].

В наших попередніх публікаціях нами виявлено широкий спектр ПП проявів хронічної HCV-інфекції, що в ряді випадків обумовлюють особливості перебігу захворювання та труднощі своєчасної діагностики ХГС [52, 53]. Проте в цій роботі ми наводимо результати аналізу частоти виявлення ПП проявів ХГС за даними гепатологічного центру ЗОІКЛ.

Під наглядом було 156 хворих на ХГС (чоловіків – 89, жінок – 67). Вік хворих від 28 до 62 років, в середньому склав (42,3±1,4) року. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала (3,9±0,5) року. Серед обстежених хворих виявлялися такі позапечінкові прояви: змішана КГЕ (104 – 66,7 %); клінічні ознаки КГЕ-синдрому, а саме поєднання астеновегетативних проявів з артралгіями (56 – 35,9 %), судинною пурпурою з розвитком КГЕ геморагічного васкуліту (22 – 14,1 %), ураженням нирок (8 – 5,1 %). Серед ПП

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

проявів, в розвитку яких HCV розглядається як один з етіологічних чинників, були зареєстровані такі: ураження щитоподібної залози (26 – 16,7 %); цукровий діабет 2-го типу (14 – 8,9 %); червоний плоский лишай (12 – 7,7 %); сухий синдром (14 – 8,9 %); периферична полінейропатія (4 – 2,6 %); синдром Рейно (4 – 2,6 %); В-клітинна неходжкінська лімфома (2 – 1,3 %); пізня шкірна порфірія (2 – 1,3 %) тощо.

Таким чином, позапечінкові прояви HCV-інфекції в ряді випадків можуть визначати тяжкість стану пацієнтів та прогноз захворювання в цілому. Іноді саме ПП прояви HCV-інфекції стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, обумовлюючи складність діагностики та подальшого лікування цих пацієнтів. Тому настороженість лікарів різного профілю стосовно HCV-інфекції та знання особливостей ПП проявів може покращити своєчасну діагностику цієї інфекції.

### Література

1. Stefanova-Petrova D.V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / D.V. Stefanova-Petrova, A.H. Tzvetanska, E.J. Naumova // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
2. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
3. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
4. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени / [Н.А. Мухин, Т.Н. Лопаткина, Т.М. Игнатова и др.] // Клин. гепатология. – 2008. – № 4. – С. 34-39.
5. Sterling R.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralov // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. – Vol. 8. – P. 53-59.
6. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D.A. Laudau, L.H. Calabrese // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.
7. Гуляев С.В. HCV-инфекция и болезни ревматического круга / С.В. Гуляев // Гепатологический форум. – 2009. – № 2. – С. 14-20.
8. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // Medicine. – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.
9. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
10. Guida M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. Delia, S. Benvenuto // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.
11. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Клин. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 3-11.
12. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
13. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
14. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
15. Stoecker Z.M. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection / Z.M. Stoecker, M. Fogel, A. Smirov // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 483-486.
16. D'Amico E. Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. D'Amico, C. Palazzi // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 755-759.
17. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 11. – с.
18. Малышко Е.Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // Клин. медицина. – 2001. – №1. – С. 9-14.
19. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // Kidney Internat. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
20. Binding of hepatitis C virus to CD81 / [P. Pileri, Y. Uematsu, S. Campagnoli et al.] // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 938-941.
21. Милованова С.Ю. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией / С.Ю. Милованова, Т.М. Игнатова, Т.П. Некрасова // РЖГК. – 2005. – № 5. – С. 47-52.
22. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli // Semin. Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 33. – P. 355-374.
23. Русских А.В. Клиническое значение сосудистой пурпуры при заболеваниях печени / А.В. Русских, А.Г. Кривошеев, Л.В. Козловская // Клин. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 16-19.
24. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
25. Урясьева О.О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною криоглобулінемією / О.О. Урясьева // Укр. ревматол. журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.
26. Roccatello D. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis / D. Roccatello, A. Fornasieri, O. Giachino // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 9-75.
27. Добронравов В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В.А. Добронравов, Н.В. Дунаева // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 9-19.
28. Wong W. Hepatitis C and renal insufficiency / W. Wong, M. Denton, H.G. Rennke // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.
29. Смирнов А.В. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 99-103.

30. Palazzi C.H. Hepatitis C virus-related arthritis / C. Palazzi, S.D. Angelo, I. Olivieri // *Autoimmun. Rev.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 48-51.
31. Olivieri I. Hepatitis C virus and arthritis / I. Olivieri, C. Palazzi, A. Padula // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 29. – P. 111-122.
32. Koskinas J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J. Koskinas, C. Kildireas, N. Karandreas // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 414-420.
33. Prevalence of hepatitis C infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis / J.P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J.M. Pajares, R. Moreno-Otero // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1723-1232.
34. Quinn E.R. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis / E.R. Quinn, C.H. Chan, K.G. Hadlock // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 3745-3749.
35. Kitabayashi K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case / K. Kitabayashi, T. Hasegawa, K. Ueno // *Japan Surg. Today.* – 2004. – Vol. 34, N 4. – P. 366-369.
36. Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С: Автореф. дис. ... канд. мед. н. / В.М. Шерстнев. – Москва, 2009. – 22 с.
37. Kelaidi C. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas / C. Kelaidi, F. Rollot, S. Park // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1711-1716.
38. Jerardi E. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence / E. Jerardi, M. Rendina, R. Francavilla // *J. Viral. Hepat.* – 2003. – Vol. 10. – P. 390-393.
39. Panzer S. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review / S. Panzer, E. Seel // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2003. – Vol. 153. – P. 417-420.
40. Antonelli A. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia / A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi // *QJM.* – 2004. – Vol. 97. – P. 499-506.
41. Боброва І.А. Динаміка змін щитоподібної залози при лікуванні хронічного гепатиту С / І.А. Боброва // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – № 2. – С. 61-64.
42. Veldt B.J. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / B.J. Veldt, W. Chen, E.J. Heathcote // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1856-1862.
43. Konarad T. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non diabetic patients with HCV-induced liver disease / T. Konarad, P. Vieni, S. Zeuzem // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 343-349.
44. Nagao Y. Hepatitis C and lichenplanus / Y. Nagao, M. Sato // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1101-1113.
45. Gisbert J.P. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis / J.P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J.M. Pajares // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 620-627.
46. Arrieta J.J. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands / J.J. Arrieta, E. Rodriguez-Inigo, N. Ortiz-Movilla // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 259-264.
47. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // *Medicine.* – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.
48. Doffoel-Hantz V. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin / V. Doffoel-Hantz, V. Loustaud-Ratti, N. Ramos-Casals // *Rev. Med. Intern.* – 2005. – Vol. 26. – P. 88-94.
49. Верхогляд І.В. Особливості течення псоріаза в соєтанні с хронічним вірусним гепатитом С / І.В. Верхогляд // *Вестник последипломного медицинского образования.* – 2005. – № 3-4. – С. 30-31.
50. Matsumori A. Hepatitis C virus induced cardiomyopathy / A. Matsumori // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 144-147.
51. Omura T. Core protein of hepatitis C virus induced cardiomyopathy / T. Omura, M. Yoshiyama, T. Hayashi // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 91. – P. 148-150.
52. Рябоконь Ю.Ю. Особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження) / Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Туманський, Т.Г. Светличенко // *Інфекційні хвороби.* – 2011. – № 2 (64). – С. 25-29.
53. Рябоконь Ю.Ю. HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома / Ю.Ю. Рябоконь, Б.Б. Самура, Ю.О. Шатовський // *Інфекційні хвороби.* – 2011. – № 1 (63). – С. 81-84.

## MODERN REPRESENTATIONS ABOUT EXTRAHEPATIC IMPLICATIONS IN CHRONIC HCV-INFECTION

Yu.Yu. Ryabokon

*SUMMARY: In work modern representations about extrahepatic implications in chronic HCV-infection are analysed, frequency of registration and a variety of systemic lesions in chronic hepatitis C. It is shown that in some cases it is the extrahepatic manifestations of HCV-infection is the main reason for the treatment of patients to doctors in different profile, which leads to difficulties in diagnosis and treatment.*

**Key words:** chronic HCV-infection C, extrahepatic implications.

Отримано 29.12.2011 р.